

표적 기억 재활성화로 수면 중 기억 강화 증진 시키기

Targeted Memory Reactivation can Enhance Memory Consolidation during Sleep

신 재 공

Jaegong Cyn

■ ABSTRACT

Targeted memory reactivation (TMR) is a method whereby cues associated with previous learning are used to externally reactivate aspects of this learning. Research findings demonstrate that TMR can be a useful tool to enhance memory consolidation during sleep in both animals and humans, especially in the declarative/spatial domain. Neurocognitive processing during sleep with covert cueing via auditory or olfactory stimulation can benefit memory storage. These beneficial effects on memory consolidation during sleep are associated with the activation of memory-related brain areas. The purpose of the present review is to provide a short overview of the findings of studies that adopted the TMR method of sleep-dependent memory consolidation and to suggest the potential applications of TMR in variable areas. **Sleep Medicine and Psychophysiology 2017 ; 24(2) : 79-85**

Key words: Memory · Memory consolidation · Memory reactivation · Sleep.

서 론

인간의 삶 가운데 상당 부분을 차지하고 있는 수면의 기능에 대한 연구는 여러 방향으로 진행되고 있지만 최근 주목을 받는 것이 기억에 대한 수면의 역할이다. 정보를 저장하고 회상하는 기억 능력은 인간 지식 체계를 뒷받침하는 매우 중요한 요소이다. 수면과 기억에 대한 연구는 20여 년 전부터 폭발적인 증가 추세를 보이는 연구 분야로써 분자 수준에서부터 세포와 생리 수준을 거쳐 행동 수준에 이르기까지 다양하게 확장되고 있다. 이러한 다양한 연구 결과들을 토대로 수면 의존적 기억 강화 현상(sleep-dependent memory consolidation)은 논란의 여지 없이 정설로 받아들여지고 있다.

최근에는 수면 중 기억 강화 현상을 증명하는 단순 연구의 영역을 넘어서 수면 중 기억 강화에 영향을 주는 다양한

관련 요인들에 대한 연구로 확장되고 있다. 수면 중에 기억 강화 과정을 증진하거나 조절하는 기법 중에 하나로 중요하게 자리매김한 표적 기억 재활성화(Targeted Memory Reactivation, 이하 TMR) 방법을 적용한 연구들이 최근에 늘어나고 있다. TMR은 기억 과제 학습 시 함께 연관되었던 단서 자극을 사용하여 현재 학습의 재활성화를 유도하는 절차적 방법을 일컫는다. 수면 중 기억 강화 관련 연구에서는 기억 과제를 학습 하는 과정에서 소리나 냄새 등의 단서 자극을 함께 노출하여 조건화 형성을 조장한 이후에 나중에 피험자가 잠자는 동안에 앞서 노출하였던 단서 자극을 은밀하게 다시 제시하여 특정 기억의 재활성화를 유발하는 방식으로 진행되는 경우가 대부분이다. 이 종설에서는 이러한 TMR을 적용한 수면과 기억 관련 연구를 개략적으로 정리하고 향후의 적용 가능성에 대하여 살펴보고자 한다.

79

본 론

1. 수면 중 기억 강화

기억은 복합적인 개념이므로 한두 단계에 걸쳐 형성되지 않고 시간적으로 여러 단계를 거쳐 발달한다. 기억은 습득 단계를 거친 이후에 강화 단계를 거치는 것으로 널리 알

Received: December 11, 2017 / Revised: December 20, 2017

Accepted: December 20, 2017

용인정신병원

Yongin Mental Hospital, Yongin, Korea

Corresponding author: Jaegong Cyn, Yongin Mental Hospital,

940 Jungbu-daero, Giheung-gu, Yongin 17089, Korea

Tel: 031) 288-0224, Fax: 031) 288-0180

E-mail: ionyou@nate.com

려져 있다. 기억 강화란 시간이 지나면서 기억을 혼란 시키는 간섭 효과를 극복하고 저항력을 형성하여 더 이상의 혼란을 하지 않고도 습득된 기억이 더욱 안정화되는 것을 일컫는다(McGaugh 2000). 정보의 습득이나 인출 과정이 일어나는 각성 상태에서만 뇌의 기억 활동이 진행되는 것은 아니다. 기억이 안정화 상태를 획득하게 되는 기억 강화 과정은 각성 상태보다는 수면 상태에 더욱 의존적으로 일어나고 있다. 주간 각성 상태에서 새로운 사실과 사건을 접하면서 획득된 정보들은 이후 수면 상태 중에 재연이 되면서 기존에 이미 존재하고 있는 다른 정보와 연결되는 과정을 거친다. 그러한 연결과정의 결과로 기억 저장과 관련된 대뇌 피질 신경망 연결에 변화가 초래됨으로써 새로운 정보가 더 안정되고 오래 갈 수 있게 되는 일련의 과정을 두고 수면 의존적 기억 강화라 일컫는다(Stickgold 2005 ; Cyn 2005 ; Diekelmann과 Born 2010).

기억도 여러 기준으로 다양하게 분류될 수 있는 복합 단위체로써 흔히 서술 기억(declarative memory)과 비서술 기억(nondeclarative memory)으로 나눈다(Squire과 Zola 1996). 서술기억은 의식적으로 접근이 가능한 기억으로 사건이나 지식과 같이 주로 어떠한 사실에 기초한 정보와 관련된 기억을 일컫고, 비서술기억은 의식적인 과정 없이 떠올려 질 수 있는 기억들로 행동, 습관, 기술 등의 학습과 관련된 기억으로 절차 기억(procedural memory)이라고도 한다. 이들 세부 기억체계들도 모두 수면에 의존적인 기억 강화 과정에 영향을 받는 것으로 이미 알려진 사실이다(Cyn 2005 ; Diekelmann과 Born 2010). 비서술적 절차 기억에 속하는 시지각, 운동지각, 청지각 등의 학습 과제들도 수면 의존적 기억 강화 현상을 보이는 것으로 일관되게 보고되고 있다. 서술 기억의 향상과 서파수면과의 관련성에 연구도 지속적으로 보고되고 있다(Cyn 2005 ; Diekelmann과 Born 2010).

2. 수면 중 재활성화가 기억 강화로 이어지는 신경생리적 기전

앞서 언급한 수면 의존적 기억 강화 현상이 수면 중에 일어나는 신경 세포의 재활성화 과정을 통해서 이루어진다는 주장은 다음에 제시하는 다양한 동물 및 인간 연구들을 통하여 점차로 확인되고 있다.

재활성화 주장에 근거를 제시한 초창기 연구들은 주로 설치류들의 해마에 존재하는 장소 세포(place-cell) 활동을 관찰하여 이루어졌다(Pavlidis과 Winson 1989). 설치류들에게 실험실에 설치된 경로를 탐색하게 하고 나중에 수면 중에 해마 장소 세포의 활동 양상을 기록해 보았더니 이전 각성 상태에서 돌아다닐 때 보였던 뇌 활동과 비슷한 순서대로 반복되는 현상을 발견하였다(Skaggs와 McNaughton 1996;

Lee와 Wilson 2002). 이러한 결과들을 근거로 수면 중에 기억이 재연될 것이라는 잠정적 추론이 가능하게 되었다.

수면 중 재활성화 과정을 통한 기억 재연의 신경생리적 기전도 동물 연구를 통하여 증명되었다. 장소 세포 재활성화는 수면 단계 중에서도 서파수면 단계에서 우선으로 발생하였는데(Sutherland와 McNaughton 2000), SWR (Sharp Wave Ripples)파로 알려진 해마 고유의 뇌파 전위와 함께 나타난다(Buzsaki 등 1992). 해마에서만 나타나는 것이 아니라 다른 뇌 영역에서도 이와 유사한 수면 중 재활성화는 관찰되었고(Ji와 Wilson 2007 ; Peyrache 등 2009), 다른 중에서도 비슷하게 발생하였다(Dave와 Margoliash 2000). 해마의 재활성화는 서파수면 동안 나타나는 서파 진동(slow neural oscillations)에 의해 신피질 수준에서 조율되는 것으로 보인다. 보다 자세하게 설명하면, 서파 진동의 탈분극 상향 위상(depolarizing up-phases)에서는 spindle-ripple events 현상(방추파 의 골짜기에 시간상으로 겹쳐서 나타나는 SWR파)이 유도되는 반면, 서파 진동의 과분극 하향 위상 위상(hyperpolarizing down-phases)에는 신경활동이 억제 정지된다. 서파 진동의 주기에 맞추어 집단으로 연동되어 나타나는 spindle-ripple events 현상은 수면 중 일어나는 해마와 신피질 간의 이루어지는 상호작용적 대화에서 핵심적인 역할을 하는 것으로 알려져 있다(Sirota 등 2003 ; Steriade 2006 ; Molle과 Born 2011). 두 부위의 상호작용을 통하여 결과적으로 초기에는 해마와 대뇌 피질 모두에 의존적이었던 기억들이 나중에는 신피질 저장에 더 의존적인 방향으로 옮겨지는 것이 기억 강화의 형성 과정이라고 할 수 있다. 학습 후에 해마 SWR파를 증가시키면 기억 과제 수행력이 향상되고(Ramadan 등 2009) SWR 파를 선택적으로 억제하면 기억 수행 능력이 떨어지는 연구(Girardeau 등 2009) 결과는 해마 장소 세포의 재활성화 양상이 기억 강화에 기여한다는 주장에 힘을 실어 주는 것으로 보인다.

인간 대상 연구들에서도 수면 중 재활성화가 기억 강화로 이어진다는 결과들이 점차 늘어나고 있다. 운동 능력 학습과 공간 탐색에 관련된 뇌 활동은 학습 후 수면 중에 재활성화되고 기억력 향상 정도와 상관관계를 보인 뇌 영상학 연구들도 있다(Maquet 등 2000 ; Peigneux 등 2004) 뇌전증 환자의 개두술 도중에 신경세포 내 전극을 설치하여 뇌파를 기록한 연구에서도 해마 SWR파가 낮잠 동안이나 조용한 깨어있는 상태에서도 발견되었고 인접 피질의 SWR 활동이 기억 과제 회상 수행 능력과 연관되는 결과는 기억 강화와의 관계를 시사한다고 볼 수 있다(Axmacher 등 2008). 재활성화를 통한 기억 재연의 더욱 구체적이고 특이적인 근거는 몽유병 환자들을 대상으로 한 연구에서 증명되었다

(Oudiette 등 2011). 이 연구에서는 대상 몽유병 환자들에게 일련의 운동 동작을 각성 중에 학습을 시키고 수면 중에 행동을 촬영해 보았더니 이전 각성 중에 학습한 일련의 동작들을 반복하는 모습이 명확히 드러나는 결과를 보였다.

3. 선택적 재활성화 관련 요인들

재활성화 과정이 단순히 자연발생적이고 무작위로 이루어지는지 아니면 특정 요인에 의하여 선택적으로 이루어지는 대한 의문은 후자 쪽으로 기울고 있다. 개체에 더욱 유리한 쪽의 기억을 위해 강화 기전이 작동하는 것으로 보인다. 보상이 주어지는 쪽의 정보가 그렇지 않은 쪽보다 더 잘 재활성화되었다(Lansink 등 2009). 익숙한 장소보다 새로 접한 장소에서의 활동이 더 잘 활성화되었고 목표와 관련된 재활성화의 정도에 비례하여 기억 수행능력이 상관관계를 보였다(Dupret 등 2010). 더욱이 수면 중에 해마의 SWR와 함께 발생하는 전두엽 활동은 경로 탐색 훈련 중에 특히 주요 결정 지점에서 보인 신경 활동 양상이 주로 반영되어 나타났다(Peyrache 등 2009). 그러므로 재활성화는 무작위라기 보다는 미래지향적인 방향으로 작동되는 것으로 짐작해 볼 수 있다.

인간 대상의 연구도 수면 중 재연과 관련된 방향성을 드러내 보이는 사례는 부족하다. 그러나 기억의 부호화 단계에 관여되는 여러 요인이 수면 의존적 강화 과정을 증강할 수 있다는 몇몇 연구들로 보자면 무작위적 재활성화보다는 선택적 재활성화에 무게가 더 실려있는 편이다. 학습 시 정서적으로 현저한 자극이 주어지면 기억 강화의 확률이 더 높았다(Hu 등 2006 ; Sterpenich 등 2009). 또한, 나중에 시험을 볼 거라고 알려주어 기억의도를 유발한 집단에서 재인 검사의 수행능력이 보다 우월하였다(Wilhelm 등 2011). 물론 미래의 보상에 대해 기대를 심어주면서 학습을 시킨 경우에도 기억 강화의 효과가 좋았다(Fischer와 Born 2009). 한편으로는 당연한 결과겠지만 일부 항목을 잊지 말라고 하고 다른 항목을 잊으라는 명시적 지시한 다음 조사를 해 보니 잊지 말라고 한 항목들이 오래 기억에 남은 결과를 보인 연구들도 있다(Rauchs 등 2011 ; Saletin 등 2011). 결과적으로 사람의 경우도 기억 재활성화는 개인의 미래 필요에 따라 편향적일 수 있음을 보여준 결과들이라 할 수 있다

4. TMR 관련 연구의 태동

앞서 선택적 재활성화에 영향을 주는 여러 요인에 대하여 언급하였지만, 사실 수면 중 재활성화 현상을 발견되기 훨씬 전부터 TMR 기법에서처럼 학습 시에 노출되었던 단서 자극을 수면 도중 제공하여 기억 강화 현상이 변화될 수 있

다는 결과를 보인 연구들은 더러 있었다(Mollen 1998).

초기의 시도들도 동물 연구가 먼저 시행되었다. 실험 쥐를 대상으로 전기 충격을 사용하여 고전적 조건화 실험 절차를 적용한 연구들이었다. 발에 불쾌한 전기 충격을 주기 전에 귀에다 미세한 전류를 먼저 적용하는 것을 반복하게 되면 귀 미세전류 단독으로도 발에 전기충격을 가했을 때의 공포 반응이 나타나게끔 하는 조건화 상황을 먼저 준비하였다. 이후에 랩수면 도중에 귀에 미세전류를 다시 주고 나서 나중에 발에 전기 충격을 주고 나서 공포 반응을 측정하여 보니 훨씬 증폭되어 나타나는 결과를 보였다(Hars 등 1985). 반면에 귀에 미세전류를 서파 수면 중에 제시하면 나중에 조건화 공포 반응은 줄어드는 결과를 보였다(Hars와 Hennevin 1987).

인간 대상 연구도 오래전에 진행된 경우가 몇 번 있기는 하였지만, 최근까지 주목받지는 못했다. 아마도 당시는 수면의 전기생리학적 이해가 부족하여 단서로 주어지는 신호를 잡음 신호로 간주하여 무시하였기에 후속 연구로 이어지지 못하였다(Emmons와 Simon 1956 ; D. Mollen 1998). 초기 연구의 예를 들자면, 복잡한 논리 과제를 푼다 소리가 나는 시계가 있는 환경에서 학습을 시키고 나서 랩수면 중에 안구 운동이 나타날 때 푼다 소리를 제시하였더니 1주일 후 과제 수행 능력이 향상되는 결과를 보였고(Smith와 Weeden 1990) 모스 부호 학습 과제를 위와 비슷한 절차로 진행한 연구에서도 마찬가지로 결과가 나타났다(Guerrien 등 1989). 그보다 더 이전 연구(Tilley 1979)에서는 참가자들에게 20개의 물건을 보여주고 기억하게 한 이후에 잠자는 동안에 이전에 보여주었던 물건의 이름을 소리로 제시하는 절차로 실험을 진행하였다. 결과는 랩수면 중에 소리를 들려준 집단에서는 기억 증진 효과가 없었지만 2단계 수면 중에 적용되었을 때는 소리를 들려준 물건이 더 잘 기억되는 효과를 보였다.

5. TMR 관련 연구의 전환점

위와 같이 초기의 지지부진한 상황을 뚫고 2007년에 후각 자극을 이용하여 기억의 재활성화와 관련된 기념비적인 연구를 선보인 것은 Rasch 등(2007)에 의해서였다. 참가자들은 처음에 장미 냄새를 맡으면서 카드 짝 찾기 과제를 학습하였다. 이후 수면 중 서파 수면이 나타나는 시간 동안에 장미 향을 잠자는 방 안에 주입하였다. 깨어나서 회상 능력을 조사해 보니 서파 수면 시간에 장미 향이 뿌려지지 않은 참가자에 비해 두드러지게 향상되는 결과를 얻었다. 참가자들의 뇌 영상 검사에서는 학습 후 수면 중에 냄새 단서로 해마 활성화되는 결과를 보였다. 냄새 자극이 이전에 학습한 기억 내용을 수면 중 재활성화시켜서 해당하는 공간 기억

에 도움을 주었을 것으로 저자들은 지적하였다.

Rudoy 등은 후각이 아닌 청각 자극 신호를 적용하여 수면 중 기억력 처리가 매우 구체적인 수준까지 가능할 수 있다는 것을 증명했다(Rudoy 등 2009). 참가자들에게 먼저 사물 위치 관련 기억을 학습을 시키면서 동시에 각 물체에 특징적인 소리도 함께 들려주었다. 예를 들어 문을 보여 줄 때는 삐걱거리는 소리를 들려주고 개를 보여줄 때는 개 짖는 소리를 들려주었다. 학습 이후 낮잠을 자는 동안에 학습 단계에서 들려주었던 소리 중 절반 정도를 수면 교란이 생기지 않을 정도의 매우 작은 강도로 다시 들려주었다. 나중에 검사해 보니 참가자들은 수면 중에 소리를 들려준 물체에 대해 위치를 더 정확하게 위치를 회상하였다.

6. 수면 중 감각 처리

잠자는 동안에는 감각이 대부분 차단되어 가장 강한 자극만이 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 그러한 이유로 과연 위 연구들과 같이 수면 중에 제시되는 특정 감각 자극이 정말로 감각이 거의 차단된 수면 중 뇌에 영향을 미쳐서 기억 강화 현상이 초래되었을까 하는 의문은 당연하다고 할 수 있다. 이러한 의문에 대한 이해는 수면 중 감각 처리 분야도 감각의 종류에 따라 다르게 나타난다는 것을 고려할 필요가 있다.

수면 중에 후각 자극은 거의 각성 현상을 거의 초래하지 않는 것으로 나타났다(Carskadon과 Herz 2004). 해로운 냄새를 풍겨도 자율 신경계 반응과 같은 가벼운 미세 각성조차도 나타나지 않았고 심지어 깨어 있는 동안에 집중 수준이 높은 상태에 제시하더라도 후각 자극은 추가적인 뇌파 활성화를 유발하지는 않는 것으로 나타났다. 냄새 자극이 각성을 초래하지는 않지만, 일부 다른 영향을 끼친다는 연구들은 있다. 라벤더 냄새가 여성의 수면의 질 향상을 초래한다는 연구(Goel 등 2005)도 있고, 수면 중 뇌파의 진폭을 더 크게 만든다는 보고(Stuck 등 2006)도 있으며, 일시적으로 호흡 양상의 변화를 초래한다는 연구(Arzi 등 2010)가 그 예들이라고 할 수 있다.

청각 자극은 일반적으로 후각보다는 수면 중 각성을 더 유발한다. 각성 역치는 서파 수면 단계에서 제일 높고 2단계 또는 렘수면에서는 낮아 진다(Williams 등 1964 ; Busby 등 1994). 그렇지만 한편으로는 자신의 이름과 같은 의미 있는 자극에 대해서는 낮은 역치를 보이기도 한다(Oswald 등 1960). 수면 중 소리 자극에 대하여 일부 부위에서는 뇌 전위의 변화가 나타나지만 뇌간 수준에서는 뇌파 반응의 변화가 없는 것으로 나타났다(Campbell과 Bartoli 1986). 그러나 인지 자극에 대한 사건 관련 전위는 렘수면 중에는 특히

두드러지게 나타나는 것으로 보아 이 시기에 자극에 대한 처리가 이루어지고 있을 거라고 예상해 볼 수 있지만 다른 단계에서도 그런지는 미지수로 남아 있다(Bastuji과 Garcia-Larrea 1999 ; Colrain과 Campbell 2007). 원숭이를 조사해 보니 청각 피질의 신경 세포 발화율은 수면 중에 증가하거나 감소하는 반면 전반적인 신경 세포 활동은 각성 시와 유사하게 나타났다(Issa와 Wang 2008). 그러나 각성 시와 비교하여 서파 수면 동안 조용한 소리에 대한 반응은 약하듯이 일차 청각 피질에서 민감도는 확실히 감소하여 있다(Issa와 Wang 2011).

뇌 영상 연구는 비렘수면과 각성 시에 상당한 수준의 활성화를 보고하였다. 경고음을 제시하면 청각 피질, 미상 및 시상 등이 활성화되었다. 참가자 자신의 이름이 들려주면 별도로 언어 영역까지 활성화되기도 하였다(Portas 등 2000). 그러나 수면 중 이야기를 들려주거나 음악을 틀어 주면 청각 피질 응답은 각성과 비교하면 감소하였다(Czisch 등 2002). 수면 중 소리가 발생하면 시상과 청각 부위에서는 방추파가 없는 경우에만 반응이 나타났고, 대뇌 피질의 경우에는 서파 진동의 상향 하향 시기에 따라 반응이 다르게 나타났다(Dang-Vu 등 2011 ; Schabus 등 2012).

7. TMR 연구의 최근 현황

앞서 소개한 기념비적인 연구에 힘입어 이후에 다양한 기억과제 영역에서 위와 같은 특정 기억 재활성화를 유발하는 연구들이 진행되어 오고 있다.

서술 기억 영역과 관련된 TMR 연구들이 가장 많이 수행되고 있다(Schouten 등 2017). 40분간의 수면 동안 냄새 신호로 재활성화시킨 후 기억력이 향상되는 정도가 냄새 단서 자극 과정 없이 90분간의 수면 이후에 보인 기억력 향상의 정도와 비슷했다는 연구 결과를 놓고 보자면 단서 신호를 통한 재활성화 과정이 기억 강화의 속도를 빠르게 촉진시킨다는 주장도 가능할 수 있다(Dickelmann 등 2012). 수면 중 소리 단서 자극이 제시되면 외국어 단어 기억이 더 잘 되는 연구 결과로 보아 고차원적인 서술 기억 기능이라고 할 수 있는 외국어 학습에서도 TMR 효과가 입증되었다(Schreiner 등 2015 ; Schreiner와 Rasch 2015).

비서술 기억인 절차 기억 영역에서도 TMR 적용이 가능한지에 대해서는 처음에는 다소 논란이 있었다. 절차 기억 영역에 속하는 손가락 운동 순서 학습 과제를 후각 자극 단서와 연결한 초창기 연구(Rasch 등 2007)에서는 기억 증진 효과가 나타나지 않았기 때문이었다. 그러나 운동 행위로 음악 선율을 배울 수 있는 음악 관련 비디오 게임과 유사한 실험 절차를 차용한 연구에서는 소리 단서 자극을 이용한

TMR 효과를 유도하는 데 성공하였다(Antony 등 2012). 참가자들에게 한 목록에 12개의 유사한 선을 항목들로 짜인 음악 학습 목록들을 화면의 음표를 움직이면서 학습한 이후에 낮잠을 자는 동안에 한가지 선을 들려주고 나서 나중에 재인출 검사를 해 보니 단서로 쓰인 선율이 포함된 선율 목록을 더 잘 기억하는 현상을 관찰할 수 있었다. 후속 연구(Schonauer 등 2014)에서는 손가락으로 눌러 가면서 여러 피아노 선율을 공부하는 학습을 받은 이후에 낮잠을 자는 동안에 일부 선율을 들려주는 단서 자극을 주게 되면 나중에 단서로 제공된 선율을 더욱 더 잘 기억하는 결과를 보였다.

감정 기억 과제에서 TMR을 적용한 연구에서는 아직 일관된 결과가 없는 상태다(Schouten 등 2017). 여러 연구가 진행되었지만 서로 상충하는 효과를 보이며 일부에서는 기억의 흔적이 오히려 약화하는 결과를 보이는 경우도 있다고 하였다.

통찰력과 창의적인 문제 해결이 필요한 인지 과제에 있어서도 수면은 유익한 영향을 주는 것으로 알려졌는데, 냄새 단서로 수면 중에 자극을 주었더니 가장 독창적인 아이디어를 선택할 수 있는 능력이 향상되었음을 보여준 연구(Ritter 등 2012)도 한차례 진행되었다. 사회 인지와 관련된 기능도 소리 단서 자극을 통하여 증진될 수 있음을 보여준 연구도 최근에 있었다(Hu 등 2015)

8. TMR의 신경 기전

TMR은 기억 강화 증진을 유발하는 기전에 대한 설명은 다양하게 논의되고 있다.

그 중 하나는 기억 재활성화 자체가 반드시 이전 기억 저장의 증진을 수반하기 때문에 재인출을 향상하기에 충분하다고 보는 설명이다. 재활성화 자체가 제대로 정확하게 재활성화된 것이 아니라면 기존에 저장되어 있던 기억 구조에 왜곡을 초래하여 재인출 검사에서도 왜곡된 결과를 보인 연구(Bridge와 Paller 2012)에 의하면 맞는 설명이라고 할 수 있다. 이 설명대로라면 더 오래 자면 더 많은 기억의 재활성화가 일어나므로 기억 강화 이점이 더 커진다고 볼 수 있다. 냄새 단서를 적용한 40분의 수면과 냄새 단서 없이 보낸 90분의 수면으로 인한 기억 증진 효과가 유사한 현상은 위의 견해와 일치되는 결과라 할 수 있다(Diekelmann 등 2012). 결국, 서파 수면 지속 시간과 기억 재활성화의 양이 기억 강화에 중요한 요소임을 시사하는 것으로 보인다.

한편으로는 재활성화는 기억 저장을 향상하는 일련의 사건들의 시작뿐이라는 설명도 있다. 최근의 한 연구에서, 정서적으로 부정적인 그림에 대한 올바른 기억 판단은 서파 수면 동안 관련 소리가 제시되었을 때만 더 빨리 이루어지

는 결과를 보였지만 서파수면 지속 시간이 분석에서 공변량으로 포함된 경우에만 그러하였다. 아마도 소리 자극 제시 이후의 서파수면에서 일련의 추가 과정이 필요하다는 것을 암시하는 연구라 할 수 있다.

마지막으로, 공간적 연관성에 대한 기억 재활성화 연구의 성공 여부는 해마결 피질(parahippocampal cortex)의 활성화와 연결성의 조절 여부에 달려있다는 주장도 있다(van Dongen 등 2012). 특정 물체 위치와 연결된 소리를 서파수면 시 제시되었을 때 우측 해마결 피질 활성이 증가했다. 서파수면에서의 소리 신호는 이 연구에서 기억 증진 효과를 내지 못했지만, 양측 시상, 소뇌 및 내측 측두엽의 단서 자극 관련 활성화 뿐만 아니라 설상엽(cuneus)와 해마결 피질 사이의 연관성 등이 기억 보존 정도를 예측하게 하는 결과를 보였다.

9. 미래 적용 가능성

현재까지의 연구들은 TMR이 기억 강화를 증진하는 도구일 뿐만 아니라 언어 학습, 창의력 및 문제 해결과 같은 다른 인지 기능의 바탕을 이루고 있는 지식 체계를 수정하는데 있어서도 강력한 도구가 될 수 있음을 시사한다. TMR은 원치 않는 불쾌한 기억들을 지우고 사회적 편견을 줄이는데도 유용할 수 있다. 교육 분야에서는 TMR이 학습 장애를 가진 아동 및 청소년의 학교 성적을 향상할 유용한 방법이 될 수 있다(Sigman 등 2014). TMR이 자연 수면과 비교하면 약 20%의 성능 향상을 보인다는 보고(Diekelmann 등 2011)도 있다. 노인 수면의 특징은 서파 수면이 점차 감소한다는 점인데, 서파 수면의 감소가 수면 의존적 기억 강화 현상이 약해지는 것과도 연관이 있다(Backhaus 등 2007). 따라서 TMR은 노화 또는 알츠하이머병 및 치매와 같은 질병으로 인하여 기억 장애가 있는 분들에게 도움이 될 수 있다. 또한, 외상 후 스트레스 장애, 불안 및 우울과 같은 정신 장애를 완화하기 위한 심리 치료적 개입에 응용할 수 있다. 위 환자들은 주로 고통스러운 기억이 자꾸 회상되는 것이 문제이므로 TMR을 사용하여 기억을 우회시키거나 약화하는 시도를 적용해 볼 수 있다(He 등 2015).

결 론

TMR은 이전 학습 과제와 연관되었던 단서 자극을 사용하여 현재 학습의 재활성화를 유도하는 절차적 방법을 일컫는다. 여러 동물 및 인간 연구들에서 TMR이 수면 중 기억 강화를 증진하는 유용한 방법이라는 것이 증명되었고 특히 서술 기억 영역에 일관된 결과를 보인다. 청각 혹은 후각 단서 자극을 은밀히 제시하는 방법을 적용한 수면 중 신경인

지 처리 과정을 통하여 기억 강화의 증진을 도모할 수 있었다. 이러한 증진 효과는 기억 강화와 관련된 뇌 부위의 활성화와 연관되어있다. 이 종설을 통하여 TMR을 적용한 수면 중 기억 강화 연구들의 현황을 살펴보고 다양한 분야에서의 발전 가능성을 엿볼 수 있었다.

중심 단어 : 수면 · 기억 · 기억 강화 · 기억 재활성화.

REFERENCES

Antony JW, Gobel EW, O'Hare JK, Reber PJ, Paller KA. Cued memory reactivation during sleep influences skill learning. *Nat Neurosci* 2012;15:1114-1116.

Arzi A, Sela L, Green A, Givaty G, Dagan Y, Sobel N. The influence of odorants on respiratory patterns in sleep. *Chem Senses* 2010; 35:31-40.

Axmacher N, Elger CE, Fell J. Ripples in the medial temporal lobe are relevant for human memory consolidation. *Brain* 2008;131 (Pt 7):1806-1817.

Backhaus J, Born J, Hoeckesfeld R, Fokuhl S, Hohagen F, Jung-hanns K. Midlife decline in declarative memory consolidation is correlated with a decline in slow wave sleep. *Learn Mem* 2007; 14:336-341.

Bastuji H, Garcia-Larrea L. Evoked potentials as a tool for the investigation of human sleep. *Sleep Med Rev* 1999;3:23-45.

Bridge DJ, Paller KA. Neural correlates of reactivation and retrieval-induced distortion. *J Neurosci* 2012;32:12144-12151.

Busby KA, Mercier L, Pivik RT. Ontogenetic variations in auditory arousal threshold during sleep. *Psychophysiology* 1994;31:182-188.

Buzsaki G, Horvath Z, Urioste R, Hetke J, Wise K. High-frequency network oscillation in the hippocampus. *Science* 1992;256:1025-1027.

Campbell KB, Bartoli EA. Human auditory evoked potentials during natural sleep: the early components. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1986;65:142-149.

Carskadon MA, Herz RS. Minimal olfactory perception during sleep: why odor alarms will not work for humans. *Sleep* 2004; 27:402-405.

Colrain IM, Campbell KB. The use of evoked potentials in sleep research. *Sleep Med Rev* 2007;11:277-293.

Cyn J. Sleep and Memory. *Sleep Med Psychophysiol* 2005;12:5-10.

Czisch M, Wetter TC, Kaufmann C, Pollmacher T, Holsboer F, Auer DP. Altered processing of acoustic stimuli during sleep: reduced auditory activation and visual deactivation detected by a combined fMRI/EEG study. *Neuroimage* 2002;16:251-258.

Dang-Vu TT, Bonjean M, Schabus M, Boly M, Darsaud A, Desseilles M, et al. Interplay between spontaneous and induced brain activity during human non-rapid eye movement sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:15438-15443.

Dave AS, Margoliash D. Song replay during sleep and computational rules for sensorimotor vocal learning. *Science* 2000;290:812-816.

Diekelmann S, Biggel S, Rasch B, Born J. Offline consolidation of memory varies with time in slow wave sleep and can be accelerated by cuing memory reactivations. *Neurobiol Learn Mem* 2012;98:103-111.

Diekelmann S, Born J. The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci* 2010;11:114-126.

Diekelmann S, Buchel C, Born J, Rasch B. Labile or stable: oppos-

ing consequences for memory when reactivated during waking and sleep. *Nat Neurosci* 2011;14:381-386.

Dupret D, O'Neill J, Pleydell-Bouverie B, Csicsvari J. The reorganization and reactivation of hippocampal maps predict spatial memory performance. *Nat Neurosci* 2010;13:995-1002.

Emmons WH, Simon CW. The non-recall of material presented during sleep. *Am J Psychol* 1956;69:76-81.

Fischer S, Born J. Anticipated reward enhances offline learning during sleep. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 2009;35:1586-1593.

Girardeau G, Benchenane K, Wiener SI, Buzsaki G, Zugaro MB. Selective suppression of hippocampal ripples impairs spatial memory. *Nat Neurosci* 2009;12:1222-1223.

Goel N, Kim H, Lao RP. An olfactory stimulus modifies nighttime sleep in young men and women. *Chronobiol Int* 2005;22:889-904.

Guerrien A, Dujardin K, Mandai O, Sockeel P, Leconte P. Enhancement of memory by auditory stimulation during postlearning REM sleep in humans. *Physiol Behav* 1989;45:947-950.

Hars B, Hennevin E. Impairment of learning by cueing during postlearning slow-wave sleep in rats. *Neurosci Lett* 1987;79: 290-294.

Hars B, Hennevin E, Pasques P. Improvement of learning by cueing during postlearning paradoxical sleep. *Behav Brain Res* 1985; 18:241-250.

He J, Sun HQ, Li SX, Zhang WH, Shi J, Ai SZ, et al. Effect of conditioned stimulus exposure during slow wave sleep on fear memory extinction in humans. *Sleep* 2015;38:423-431.

Hu P, Stylos-Allan M, Walker MP. Sleep facilitates consolidation of emotional declarative memory. *Psychol Sci* 2006;17:891-898.

Hu X, Antony JW, Creery JD, Vargas IM, Bodenhausen GV, Paller KA. Cognitive neuroscience. Unlearning implicit social biases during sleep. *Science* 2015;348:1013-1015.

Issa EB, Wang X. Sensory responses during sleep in primate primary and secondary auditory cortex. *J Neurosci* 2008;28:14467-14480.

Issa EB, Wang X. Altered neural responses to sounds in primate primary auditory cortex during slow-wave sleep. *J Neurosci* 2011; 31:2965-2973.

Ji D, Wilson MA. Coordinated memory replay in the visual cortex and hippocampus during sleep. *Nat Neurosci* 2007;10:100-107.

Lansink CS, Goltstein PM, Lankelma JV, McNaughton BL, Pennartz CM. Hippocampus leads ventral striatum in replay of place-reward information. *PLoS Biol* 2009;7:e1000173.

Lee AK, Wilson MA. Memory of sequential experience in the hippocampus during slow wave sleep. *Neuron* 2002;36:1183-1194.

Maquet P, Laureys S, Peigneux P, Fuchs S, Petiau C, Phillips C, et al. Experience-dependent changes in cerebral activation during human REM sleep. *Nat Neurosci* 2000;3:831-836.

McGaugh JL. Memory--a century of consolidation. *Science* 2000; 287:248-251.

Molle M, Born J. Slow oscillations orchestrating fast oscillations and memory consolidation. *Prog Brain Res* 2011;193:93-110.

Mollen JD. Acquisition and Processing of Information During States of REM Sleep and Slow-Wave Sleep. final report: U.S. Army Research Institute for the Behavioral and Social Sciences; 1998 Jan. Report No.: Research Note 98-04. Contract No.: DAJA45-89-M-0125.

Oswald I, Taylor AM, Treisman M. Discriminative responses to stimulation during human sleep. *Brain* 1960;83:440-453.

Oudiette D, Constantinescu I, Leclair-Visonneau L, Vidailhet M, Schwartz S, Arnulf I. Evidence for the re-enactment of a recently learned behavior during sleepwalking. *PLoS One* 2011;6:e18056.

Pavlidis C, Winson J. Influences of hippocampal place cell firing in

- the awake state on the activity of these cells during subsequent sleep episodes. *J Neurosci* 1989;9:2907-2918.
- Peigneux P, Laureys S, Fuchs S, Collette F, Perrin F, Reggers J, et al. Are spatial memories strengthened in the human hippocampus during slow wave sleep? *Neuron* 2004;44:535-545.
- Peyrache A, Khamassi M, Benchenane K, Wiener SI, Battaglia FP. Replay of rule-learning related neural patterns in the prefrontal cortex during sleep. *Nat Neurosci* 2009;12:919-926.
- Portas CM, Krakow K, Allen P, Josephs O, Armony JL, Frith CD. Auditory processing across the sleep-wake cycle: simultaneous EEG and fMRI monitoring in humans. *Neuron* 2000;28:991-999.
- Ramadan W, Eschenko O, Sara SJ. Hippocampal sharp wave/ripples during sleep for consolidation of associative memory. *PLoS One* 2009;4:e6697.
- Rasch B, Buchel C, Gais S, Born J. Odor cues during slow-wave sleep prompt declarative memory consolidation. *Science* 2007;315:1426-1429.
- Rauchs G, Feyers D, Landeau B, Bastin C, Luxen A, Maquet P, et al. Sleep contributes to the strengthening of some memories over others, depending on hippocampal activity at learning. *J Neurosci* 2011;31:2563-2568.
- Ritter SM, Strick M, Bos MW, van Baaren RB, Dijksterhuis A. Good morning creativity: task reactivation during sleep enhances beneficial effect of sleep on creative performance. *J Sleep Res* 2012;21:643-647.
- Rudoy JD, Voss JL, Westerberg CE, Paller KA. Strengthening individual memories by reactivating them during sleep. *Science* 2009;326:1079.
- Saletin JM, Goldstein AN, Walker MP. The role of sleep in directed forgetting and remembering of human memories. *Cereb Cortex* 2011;21:2534-2341.
- Schabus M, Dang-Vu TT, Heib DP, Boly M, Desseilles M, Vandewalle G, et al. The Fate of Incoming Stimuli during NREM Sleep is Determined by Spindles and the Phase of the Slow Oscillation. *Front Neurol* 2012;3:40.
- Schonauer M, Geisler T, Gais S. Strengthening procedural memories by reactivation in sleep. *J Cogn Neurosci* 2014;26:143-153.
- Schouten DI, Pereira SI, Tops M, Louzada FM. State of the art on targeted memory reactivation: Sleep your way to enhanced cognition. *Sleep Med Rev* 2017;32:123-131.
- Schreiner T, Lehmann M, Rasch B. Auditory feedback blocks memory benefits of cueing during sleep. *Nat Commun* 2015;6:8729.
- Schreiner T, Rasch B. Boosting Vocabulary Learning by Verbal Cueing During Sleep. *Cereb Cortex* 2015;25:4169-4179.
- Sigman M, Pena M, Goldin AP, Ribeiro S. Neuroscience and education: prime time to build the bridge. *Nat Neurosci* 2014;17:497-502.
- Sirota A, Csicsvari J, Buhl D, Buzsaki G. Communication between neocortex and hippocampus during sleep in rodents. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:2065-2069.
- Skaggs WE, McNaughton BL. Replay of neuronal firing sequences in rat hippocampus during sleep following spatial experience. *Science* 1996;271:1870-1873.
- Smith C, Weeden K. Post training REMs coincident auditory stimulation enhances memory in humans. *Psychiatr J Univ Ott* 1990;15:85-90.
- Squire LR, Zola SM. Structure and function of declarative and non-declarative memory systems. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:13515-13522.
- Steriade M. Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. *Neuroscience* 2006;137:1087-1106.
- Sterpenich V, Albouy G, Darsaud A, Schmidt C, Vandewalle G, Dang Vu TT, et al. Sleep promotes the neural reorganization of remote emotional memory. *J Neurosci* 2009;29:5143-5152.
- Stickgold R. Sleep-dependent memory consolidation. *Nature* 2005;437:1272-1278.
- Stuck BA, Weitz H, Hormann K, Maurer JT, Hummel T. Chemosensory event-related potentials during sleep—a pilot study. *Neurosci Lett* 2006;406:222-226.
- Sutherland GR, McNaughton B. Memory trace reactivation in hippocampal and neocortical neuronal ensembles. *Curr Opin Neurobiol* 2000;10:180-186.
- Tilley AJ. Sleep learning during stage 2 and REM sleep. *Biol Psychol* 1979;9:155-161.
- van Dongen EV, Takashima A, Barth M, Zapp J, Schad LR, Paller KA, et al. Memory stabilization with targeted reactivation during human slow-wave sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:10575-10580.
- Wilhelm I, Diekelmann S, Molzow I, Ayoub A, Molle M, Born J. Sleep selectively enhances memory expected to be of future relevance. *J Neurosci* 2011;31:1563-1569.
- Williams HL, Hammack JT, Daly RL, Dement WC, Lubin A. Responses to auditory stimulation, sleep loss and the eeg stages of sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1964;16:269-279.